

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international(43) Date de la publication internationale  
27 mai 2004 (27.05.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2004/043952 A1(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :

C07D 409/04, A61K 31/44, C07D 211/86, 401/04

Saint Leu la Forêt (FR). RENARD, Pierre [FR/FR]; 3,  
avenue du Parc, F-78150 Le Chesnay (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2003/003276

(74) Mandataire : LES LABORATOIRES SERVIER; 12,  
place de la Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(22) Date de dépôt international :

4 novembre 2003 (04.11.2003)

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,  
SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

02/13803 5 novembre 2002 (05.11.2002) FR

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (BW, GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : RAULT,  
Sylvain [FR/FR]; Route de Saint-Pierre sur Dives, F-14370  
Moult (FR). LEFLEMMÉ, Nicolas [FR/FR]; Basse Ville,  
F-14370 Bissières (FR). DALLEMAGNE, Patrick  
[FR/FR]; Le Vieux Presbytère, F-14260 Saint-Georges  
d'Aunay (FR). LESTAGE, Pierre [FR/FR]; 9, allée de la  
Grande Terre, F-78170 La Celle Saint Cloud (FR). LOCK-  
HART, Brian [IE/FR]; 1, résidence La Trouée, F-78810  
Feucherolle (FR). DANOBER, Laurence [FR/FR]; 82,  
rue Henri Richaume, F-78360 Montesson (FR). PFEIF-  
FER, Bruno [FR/FR]; 47, rue Ernest Renan, F-95320

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont re-  
çues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.(54) Title: NOVEL 2,3-DIHYDRO-4(1H)-PYRIDINONE DERIVATIVES, METHOD FOR PRODUCTION THEREOF AND  
PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING THE SAME(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE 2,3-DIHYDRO-4(1H)-PYRIDINONES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES  
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT(57) Abstract: Compounds of formula (I), where: R<sub>1</sub> = H, straight- or branched-chain arylalkyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), straight- or branched-chain  
alkyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), straight- or branched-chain acyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), straight- or branched-chain alkoxycarbonyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), straight- or branched-  
chain arylalkoxycarbonyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), or trifluoroacetyl, R<sub>2</sub> = straight- or branched-chain alkyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), X = O, or NOR<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = H, straight-  
or branched-chain alkyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) optionally substituted by one or several different or similar groups, from hydroxy, amino (optionally  
substituted by one or two groups of straight- or branched-chain alkyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)) and straight- or branched-chain alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) and  
Ar = aryl or heteroaryl, also the isomers and salts thereof with a pharmaceutically-acceptable acid and the use thereof as a cognitive  
memory aid and analgesic.(57) Abrégé : Composés de formule (I) : dans laquelle : R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)  
linéaire ou ramifié, alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, acyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkoxycarbonyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,  
arylalkoxycarbonyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié ou trifluoroacétyle, R<sub>2</sub> représente un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou rami-  
fié, X représente un atome d'oxygène, ou NOR<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou  
ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, amino (éventuel-  
lement substitué par un ou deux groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié) et alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, Ar représente  
un groupement aryle ou un groupement hétéroaryle, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement  
acceptable et leur utilisation en tant que facilitateurs mnémocognitifs et antalgiques.

**NOUVEAUX DERIVES DE 2,3-DIHYDRO-4(1H)-PYRIDINONES,  
LEUR PROCEDE DE PREPARATION  
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**

La présente invention concerne des nouveaux dérivés de 2,3-dihydro-4(1H)-pyridinone,  
leur procédé de préparation, les compositions pharmaceutiques qui les contiennent ainsi  
que leur utilisation en tant que facilitateurs mnémocognitifs et antalgiques.

Le vieillissement de la population par augmentation de l'espérance de vie a entraîné  
parallèlement un large accroissement des troubles cognitifs liés au vieillissement cérébral  
normal ou au vieillissement cérébral pathologique survenant au décours de maladies  
neurodégénératives telles que, par exemple, la maladie d'Alzheimer.

La plupart des substances utilisées aujourd'hui pour le traitement des troubles cognitifs liés  
au vieillissement agissent en facilitant les systèmes cholinergiques centraux, soit  
directement comme c'est le cas des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (tacrine, donepezil)  
ou des agonistes cholinergiques (nefiracétam), soit indirectement comme dans le cas des  
nootropes (piracétam, pramiracétam) ou des vasodilatateurs cérébraux (vinpocétine).

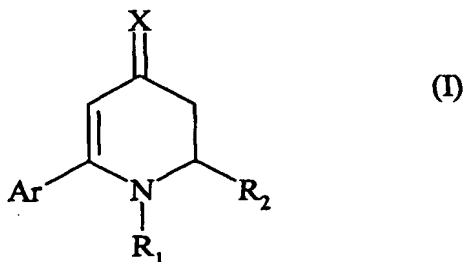
Outre leurs propriétés cognitives, les substances agissant directement sur les systèmes  
cholinergiques centraux ont souvent des propriétés antalgiques, mais également des  
propriétés hypothermisantes qui peuvent être gênantes.

Il était donc particulièrement intéressant de synthétiser de nouveaux composés capables de  
s'opposer aux troubles cognitifs liés au vieillissement et/ou d'améliorer les processus  
cognitifs et pouvant posséder des propriétés antalgiques, mais dépourvus d'activité  
hypothermisante.

Des 1-aza-2-alkyl-6-aryl-cycloalcanes et 1-aza-2-alkyl-6-aryl-cycloalcènes 4-hydroxy ou  
4-oxo- substitués ont déjà été décrits dans la littérature (J. Org. Chem. 1988, 53, 2426 ;  
Liebigs Ann. Chem. 1986, 11, 1823 ; Synlett 1993, 9, 657 ; Tet. Lett. 1998, 39(3/4), 217),

sans qu'aucune activité pharmacologique n'ait été décrite pour ces molécules. La demande de brevet EP 0119087 décrit des dérivés de 1-aza-2-alkyl-6-aryl-cycloalcanes utiles en tant qu'antalgiques.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, acyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkoxy-carbonyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, arylalkoxy-carbonyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié ou trifluoroacétyle,
- R<sub>2</sub> représente un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
- X représente un atome d'oxygène, ou NOR<sub>3</sub> dans lequel :
  - \* R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié) et alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
- Ar représente un groupement aryle ou un groupement hétéroaryle,

leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que par aryle, on comprend un groupement phényle, biphényle, naphthyle, tétrahydronaphtyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, trihalogénométhyle, nitro  
5 ou amino (substitué éventuellement par un ou plusieurs groupements alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié),

et par groupement hétéroaryle, on comprend un groupement aromatique mono- ou bicyclique de 5 à 12 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote ou soufre étant entendu que l'hétéroaryle peut être éventuellement substitué  
10 par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, trihalogénométhyle, nitro ou amino (substitué éventuellement par un ou plusieurs groupements alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié). Parmi les groupements hétéroaryle, on peut citer à titre non limitatif les groupements thiényle, pyridyle, furyle, pyrrolyle,  
15 imidazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, isothiazolyle.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthanesulfonique, benzènesulfonique, camphorique, etc...

20 Les composés préférés de formule (I) sont ceux pour lesquels le groupement X représente un atome d'oxygène.

Le groupement  $R_1$  préféré de l'invention est l'atome d'hydrogène ou un groupement alkoxy-carbonyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié.

Le terme aryle affecté au groupement Ar tel que défini dans la formule (I) est  
25 préférentiellement le groupement phényle éventuellement substitué.

Le terme aryle affecté au groupement Ar tel que défini dans la formule (I) est encore plus préférentiellement le groupement phényle substitué.

Le terme hétéroaryle affecté au groupement Ar tel que défini dans la formule (I) est préférentiellement le groupement thiényle éventuellement substitué ou le groupement pyridyle éventuellement substitué.

Plus particulièrement, l'invention concerne les composés de formule (I) qui sont :

- 2-méthyl-4-oxo-6-(2-thiényl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-pyridinecarboxylate de tert-butyle
- 2-méthyl-6-(2-thiényl)-2,3-dihydro-4(1*H*)-pyridinone
- 2-méthyl-4-oxo-6-phényl-3,4-dihydro-1(2*H*)-pyridinecarboxylate de tert-butyle
- 2-méthyl-6-phényl-2,3-dihydro-4(1*H*)-pyridinone
- 6-(3-chlorophényl)-2-méthyl-4-oxo-3,4-dihydro-1(2*H*)-pyridinecarboxylate de tert-butyle
- 6-(3-chlorophényl)-2-méthyl-2,3-dihydro-4(1*H*)-pyridinone
- 6-(6-chloro-3-pyridyl)-2-méthyl-4-oxo-3,4-dihydro-1(2*H*)-pyridinecarboxylate de tert-butyle
- 6-(6-chloro-3-pyridyl)-2-méthyl-2,3-dihydro-4(1*H*)-pyridinone.

Les énantiomères, diastéréoisomères ainsi que les sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable des composés préférés font partie intégrante de l'invention.

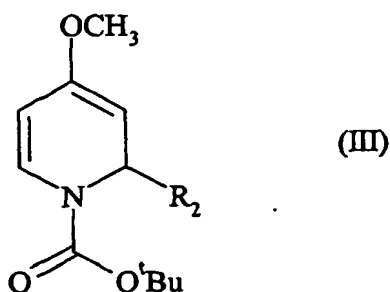
L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on fait réagir la 4-méthoxy pyridine successivement avec le chloroformiate de phényle, un dérivé organomagnésien de formule (II) :



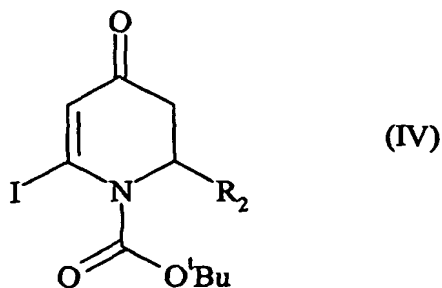
dans laquelle  $\text{R}_2$  est tel que défini dans la formule (I),

et le tert-butylate de potassium pour obtenir un composé de formule (III) :

5

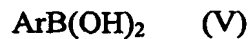


dans laquelle  $R_2$  est tel que défini précédemment,  
composé de formule (III) que l'on fait réagir avec du butyllithium et de l'iode, pour  
conduire au composé iodé de formule (IV) :



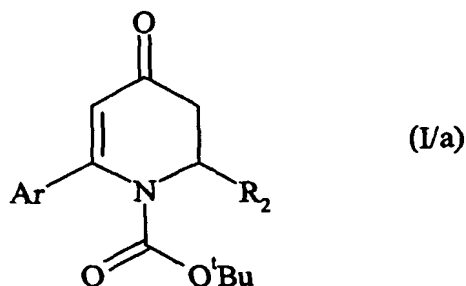
5

dans laquelle  $R_2$  est tel que défini précédemment,  
composé de formule (IV) que l'on fait réagir en présence de tetrakis  
(triphenylphosphine)palladium (0) avec un acide boronique de formule (V) :

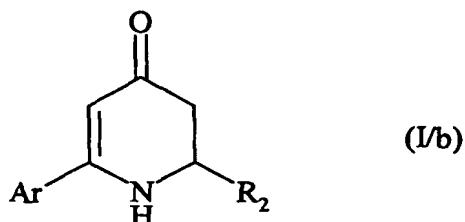


10

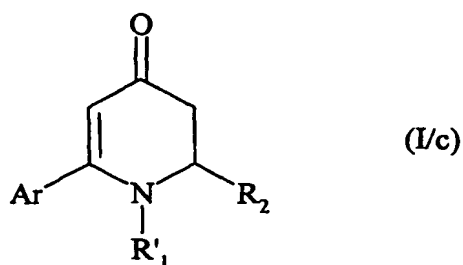
dans laquelle Ar est tel que défini dans la formule (I),  
pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



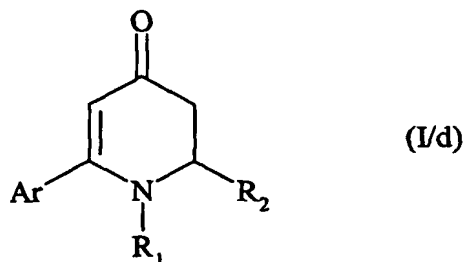
dans laquelle Ar et R<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (I/a) dont on déprotège éventuellement la fonction amine selon des techniques classiques de la synthèse organique pour conduire aux composés de formules (I/b), cas particuliers des composés de formules (I) :



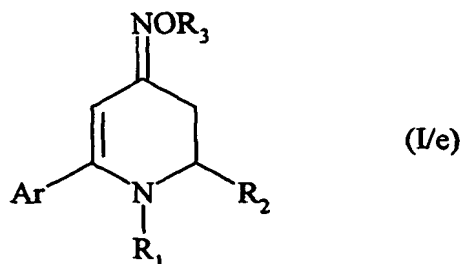
dans laquelle R<sub>2</sub> et Ar sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (I/b) que l'on fait éventuellement réagir avec un composé de formule R'<sub>1</sub>Y dans laquelle R'<sub>1</sub> représente un groupement arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, acyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkoxy-carbonyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, arylalkoxy-carbonyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié ou trifluoroacétyle et Y représente un groupe partant, pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle Ar, R'<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment,  
les composés de formules (I/b) et (I/c) forment les composés de formule (I/d) :



dans laquelle Ar, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment, composés de formule (I/d) que l'on fait éventuellement réagir avec un composé de formule H<sub>2</sub>N-OR<sub>3</sub> dans laquelle R<sub>3</sub> est tel que défini dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, sont tels que définis précédemment,

les composés de formules (I/a) à (I/e), constituent l'ensemble des composés de formule (I), que l'on purifie, le cas échéant, selon des techniques classiques de purification, dont on sépare, si on le souhaite, les isomères selon des techniques classiques de séparation, et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de la présente invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, présentent des propriétés facilitatrices des processus cognitifs et antalgiques qui les rendent utiles dans le traitement des déficits cognitifs associés au vieillissement cérébral et aux pathologies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Pick, la maladie de Korsakoff, les démences frontales et sous-corticales et dans le traitement de la douleur.

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif un composé de formule (I) avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéfiés, les



comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions buvables, etc.

La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient. Cette posologie varie de 1 à 500 mg par jour en une ou plusieurs prises.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes préparatoires connus.

Les structures des composés décrits dans les exemples ont été déterminées selon les techniques spectrophotométriques usuelles (infrarouge, résonance magnétique nucléaire, spectrométrie de masse).

**PREPARATION 1 : 4-méthoxy-2-méthyl-1(2H)-pyridine carboxylate de tert butyle**

37,81 mmoles de chloroformiate d'éthyle sont ajoutés à une solution refroidie à  $-25^{\circ}\text{C}$  de 37,43 mmoles de 4-méthoxy pyridine dans 100 ml de tétrahydrofurane anhydre sous atmosphère d'argon. Après 1 heure d'agitation à  $-25^{\circ}\text{C}$  on ajoute goutte à goutte 39,30 mmoles de bromure de méthylmagnésium 3M. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 30 minutes à  $-25^{\circ}\text{C}$  puis 1 heure à température ambiante. On ajoute alors 100 ml d'eau, puis la phase aqueuse est extraite 2 fois avec de l'éther éthylique, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. L'huile obtenue est reprise dans 100 ml de tétrahydrofurane anhydre, la solution est alors refroidie à  $-40^{\circ}\text{C}$  puis 0,15 mmoles de tert-butylate de potassium sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité 2 heures à  $-40^{\circ}\text{C}$ , 1 heure à température ambiante puis 100 ml d'eau sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite 2 fois avec de l'éther éthylique puis la phase organique est

séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner le produit attendu.

**PREPARATION 2 : 6-iodo-2-méthyl-4-oxo-3,4-dihydro-1(2H)-pyridine carboxylate de tert butyle**

5 40,48 mmoles de n-butyllithium sont ajoutés à une solution à  $-60^{\circ}\text{C}$  de 33,73 mmoles du composé de la préparation 1 dans 100 ml de tétrahydrofurane anhydre sous atmosphère d'argon. L'agitation est maintenue pendant 30 minutes à  $-60^{\circ}\text{C}$  puis 37,11 mmoles d'iode sont additionnés. Après 2 heures d'agitation à  $-60^{\circ}\text{C}$  puis 1 heure à température ambiante, 100 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N sont ajoutés au milieu  
10 réactionnel. La phase aqueuse est extraite 2 fois avec de l'éther éthylique et la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une purification par chromatographie sur gel de silice (éther éthylique/éther de pétrole : 4/6) permet d'obtenir le produit attendu.

*IR (KBr) :  $\nu_{\text{C=O}} = 1668, 1722 \text{ cm}^{-1}$ .*

15 **EXEMPLE 1 : 2-méthyl-4-oxo-6-(2-thiényle)-3,4-dihydro-1(2H)-pyridine carboxylate de tert butyle**

Dans un ballon de 100 ml sont introduits 4,45 mmoles du composé de la préparation 2, 0,22 mmoles de tetrakis (triphenylphosphine) palladium (0) et 20 ml de diméthoxyéthane, puis 5,34 mmoles d'acide thiophène-2-boronique et 11,12 mmoles d'hydrogénocarbonate  
20 de sodium dissous dans 20 ml d'eau. Le mélange réactionnel est chauffé sous reflux et sous agitation vigoureuse pendant environ 5 heures. Après refroidissement la phase aqueuse est extraite 2 fois au chloroforme et la phase organique séchée sur chlorure de calcium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une purification par chromatographie sur gel de silice (éther éthylique/éther de pétrole : 4/6) permet d'obtenir le produit attendu.

Point de fusion : 90 °C.

IR (KBr) :  $\nu_{C=O} = 1659, 1718 \text{ cm}^{-1}$ .

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
<i>calculé</i>	61,41	6,53	4,77
<i>trouvé</i>	61,34	6,71	4,86

5 **EXEMPLE 2 : 2-Méthyl-6-(2-thiényl)-2,3-dihydro-4(1H)-pyridinone**

2,73 mmoles du composé de l'exemple 1, 10 ml de dichlorométhane et 27,27 mmoles, d'acide trifluoroacétique sont mélangés. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 4 heures, puis alcalinisé par addition d'une solution aqueuse saturée de carbonate de potassium. La phase aqueuse est extraite 2 fois au  
10 dichlorométhane, les phases organiques sont réunies puis séchées sur chlorure de calcium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle) permet d'obtenir le produit attendu.

Point de fusion : 155°C.

IR (KBr) :  $\nu_{C=O} = 1605 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH} = 3288 \text{ cm}^{-1}$ .

15 Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
<i>calculé</i>	62,15	5,74	7,24
<i>trouvé</i>	62,34	5,62	7,02

**EXEMPLE 3 : 2-méthyl-4-oxo-6-phényl-3,4-dihydro-1(2H)-pyridine  
carboxylate de tert butyle**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 avec de l'acide  
20 phényle boronique.

Point de fusion : 99°C.

IR (KBr) :  $\nu_{C=O} = 1655, 1709 \text{ cm}^{-1}$ .

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
<i>calculé</i>	71,06	7,37	4,87
<i>trouvé</i>	70,92	7,51	4,71

**EXEMPLE 4 :** 2-méthyl-6-phényl-2,3-dihydro-4(1H)-pyridinone

- 5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 2 à partir du composé de l'exemple 3.

Point de fusion :  $161^{\circ}\text{C}$ .

IR (KBr) :  $\nu_{C=O} = 1605 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH} = 3268 \text{ cm}^{-1}$ .

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
<i>calculé</i>	76,98	7,00	7,48
<i>trouvé</i>	77,21	7,06	7,22

10

**EXEMPLE 5 :** 6-(3-chlorophényl)-2-méthyl-4-oxo-3,4-dihydro-1(2H)-pyridine carboxylate de tert butyle.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 avec de l'acide 3-chlorobenzène boronique.

- 15 Point de fusion :  $101^{\circ}\text{C}$ .

IR (KBr) :  $\nu_{C=O} = 1674, 1714 \text{ cm}^{-1}$ .

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
<i>calculé</i>	63,45	6,26	4,35
<i>trouvé</i>	63,39	6,36	4,21

**EXEMPLE 6 : 6-(3-chlorophényl)-2-méthyl-2,3-dihydro-4(1H)-pyridinone.**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 2 à partir du composé de l'exemple 5.

Point de fusion : 133°C.

5 IR (KBr) :  $\nu_{C=O} = 1605 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH} = 3255 \text{ cm}^{-1}$ .

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
<i>calculé</i>	65,02	5,46	6,32
<i>trouvé</i>	65,15	5,59	6,13

**EXEMPLE 7 : 2-méthyl-4-oxo-6-(6-chloro-3-pyridyl)-3,4-dihydro-1(2H)-pyridine carboxylate de tert-butyle**

10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 avec de l'acide 6-chloropyridine-3-boronique.

Point de fusion : 115°C.

IR (KBr) :  $\nu_{C=O} = 1660, 1711 \text{ cm}^{-1}$ .

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
<i>calculé</i>	59,54	5,93	8,68
<i>trouvé</i>	59,75	5,88	8,42

15 **EXEMPLE 8 : 6-(6-chloro-3-pyridyl)-2-méthyl-2,3-dihydro-4(1H)-pyridinone.**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 2 à partir du composé de l'exemple 7.

Point de fusion : 216°C.

*IR (KBr) :  $\nu_{C=O} = 1613 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH} = 3256 \text{ cm}^{-1}$ .*

*Microanalyse élémentaire :*

	<i>% C</i>	<i>% H</i>	<i>% N</i>
<i>calculé</i>	59,33	4,98	12,58
<i>trouvé</i>	59,19	5,08	12,39

### **ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES DERIVES DE L'INVENTION**

#### **EXEMPLE 9 :    Température corporelle chez la souris NMRI**

Les effets sur la température corporelle des composés de la présente intervention ont été évalués chez la souris NMRI adulte mâle. La température rectale des souris (18-20 g) a été mesurée juste avant traitement pharmacologique (voie intrapéritonéale) par les produits sous étude ou leurs véhicules (20 mg/kg). Les souris étaient ensuite placées dans des cages individuelles (10x10x10 cm) et leur température rectale a été mesurée toutes les 30 minutes pendant les 2 heures qui ont suivi le traitement. Les valeurs étaient les moyennes (°C) plus ou moins les erreurs standards sur les moyennes, et les comparaisons inter-lots ont été réalisées par un test d'analyse de variance à un facteur suivi le cas échéant par un test de Dunnett.

Les résultats montrent que les composés de l'invention sont dépourvus d'activité hypothermisante pour des doses allant jusqu'à 20 mg/kg.

#### **EXEMPLE 10 :    Torsions abdominales induites à la phényl-p-benzoquinone (PBQ) chez la souris NMRI**

L'administration intrapéritonéale d'une solution alcoolique de PBQ provoque des crampes abdominales chez la Souris (SIEGMUND et coll., Proc. Soc. Exp. Biol., 1957, 95, 729-731). Ces crampes sont caractérisées par des contractions répétées de la musculature

abdominale, accompagnées d'une extension des membres postérieurs. La plupart des analgésiques antagonisent ces crampes abdominales (COLLIER et coll., Brit. J. Pharmacol. Chem., 1968, 32, 295-310). A t=0 min., les animaux sont pesés et le produit étudié est administré par voie IP. Un groupe d'animaux témoins reçoit le solvant du produit. A t=30 min., une solution alcoolique de PBQ (0,2 %) est administrée par voie IP sous un volume de 0,25 ml/souris. Immédiatement après l'administration de la PBQ, les animaux sont placés dans des cylindres en plexiglass (L=19,5 cm ; D.I.=5 cm). De t=35 min. à t=45 min., la réaction des animaux est observée et l'expérimentateur note le nombre total de crampes abdominales par animal. Le tableau ci-dessous donne le pourcentage d'inhibition du nombre de crampes abdominales mesuré chez les animaux témoins, à la dose active du composé étudié.

Les résultats obtenus montrent que les composés de l'invention sont pourvus de propriétés antalgiques.

Exemple	Dose (mg/kg)	Inhibition (%)
2	20	48%
3	20	59%
6	20	48%

#### **EXEMPLE 11 : Reconnaissance sociale chez le rat Wistar**

Initialement décrit en 1982 par THOR et HOLLOWAY, (J. Comp. Physiol., 1982, 96, 1000-1006), le test de la reconnaissance sociale a été ensuite proposé par différents auteurs (DANTZER et coll., Psychopharmacology, 1987, 91, 363-368 ; PERIO et coll., Psychopharmacology, 1989, 97, 262-268) pour l'étude des effets mnémocognitifs de nouveaux composés. Fondé sur l'expression naturelle de la mémoire olfactive du rat et sur son oubli naturel, ce test permet d'apprécier la mémorisation, par la reconnaissance d'un jeune congénère, par un rat adulte. Un jeune rat (21 jours), pris au hasard, est placé dans la cage de stabulation d'un rat adulte pendant 5 minutes. Par l'intermédiaire d'un dispositif vidéo, l'expérimentateur observe le comportement de reconnaissance sociale du rat adulte

et en mesure la durée globale. Puis le jeune rat est ôté de la cage du rat adulte et est placé dans une cage individuelle, jusqu'à la seconde présentation. Le rat adulte reçoit alors le produit à tester (voie intrapéritonéale) et, 2 heures plus tard, est remis en présence (5 minutes) du jeune rat. Le comportement de reconnaissance sociale est alors à nouveau observé et la durée en est mesurée. Le tableau ci-après donne la différence ( $T_2 - T_1$ ), exprimée en secondes, du temps de "reconnaissance" des deux rencontres.

Les résultats obtenus montrent que les composés de l'invention augmentent la mémorisation de façon très importante, et à faible dose.

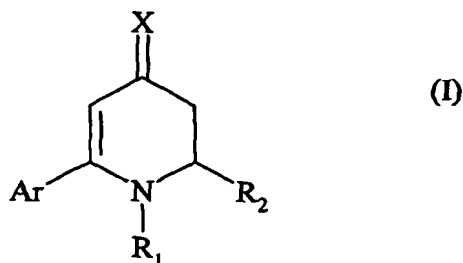
Exemple	Dose (mg/kg)	$T_2 - T_1$ (s) $\pm$ sem
6	3	$-21,4 \pm 5,1$
3	3	$-25,3 \pm 7,1$
1	3	$-17,4 \pm 2,5$
8	3	$-17,2 \pm 4,6$

#### 10 **EXEMPLE 12 : Composition pharmaceutique**

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg :

Composé de l'exemple 1 ..... 10 g  
 Hydroxypropylcellulose ..... 2 g  
 Amidon de blé ..... 10 g  
 15 Lactose ..... 100 g  
 Stéarate de magnésium ..... 3 g  
 Talc ..... 3 g



**REVENDICATIONS****1. Composés de formule (I) :**

dans laquelle :

- 5      ➤  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, acyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkoxy-carbonyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, arylalkoxy-carbonyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié ou trifluoroacétyle,
- $R_2$  représente un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,
- 10    ➤  $X$  représente un atome d'oxygène, ou  $NOR_3$  dans lequel :
- \*  $R_3$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié) et alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,

➤ Ar représente un groupement aryle ou un groupement hétéroaryle,

leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que par aryle, on comprend un groupement phényle, biphényle, naphthyle, tétrahydronaphthyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, trihalogénométhyle, nitro ou amino (substitué éventuellement par un ou plusieurs groupements alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié),

et par groupement hétéroaryle, on comprend un groupement aromatique mono- ou bicyclique de 5 à 12 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote ou soufre étant entendu que l'hétéroaryle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, trihalogénométhyle, nitro ou amino (substitué éventuellement par un ou plusieurs groupements alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié).

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que X représente un atome d'oxygène, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

3. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 caractérisés en ce que  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkoxy-carbonyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

4. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisés en ce que Ar représente un groupement phényle éventuellement substitué, leurs

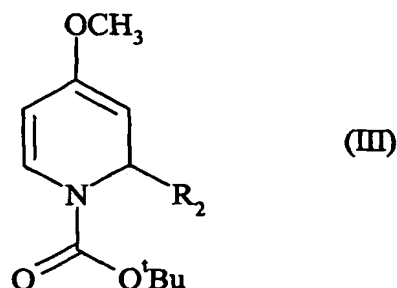
énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

5. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisés en ce que Ar représente un groupement phényle substitué, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable
6. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisés en ce que Ar représente un groupement thiényle éventuellement substitué ou un groupement pyridyle éventuellement substitué, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
7. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont la :
- 2-méthyl-4-oxo-6-(2-thiényl)-3,4-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de tert-butyle
  - 2-méthyl-6-(2-thiényl)-2,3-dihydro-4(1H)-pyridinone
  - 2-méthyl-4-oxo-6-phényl-3,4-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de tert-butyle
  - 2-méthyl-6-phényl-2,3-dihydro-4(1H)-pyridinone
  - 6-(3-chlorophényl)-2-méthyl-4-oxo-3,4-dihydro-1(2H)pyridinecarboxylate de tert-butyle
  - 6-(3-chlorophényl)-2-méthyl-2,3-dihydro-4(1H)-pyridinone
  - 6-(6-chloro-3-pyridyl)-2-méthyl-4-oxo-3,4-dihydro-1(2H)pyridinecarboxylate de tert-butyle
  - 6-(6-chloro-3-pyridyl)-2-méthyl-2,3-dihydro-4(1H)-pyridinone
- leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
8. Procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on fait réagir la 4-méthoxy pyridine successivement avec le chloroformiate de phényle, un dérivé organomagnésien de formule (II) :

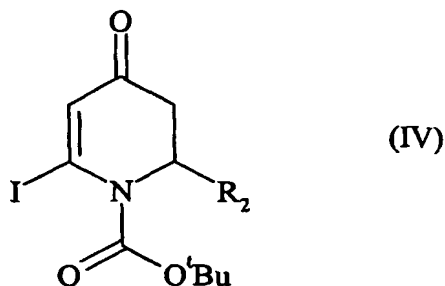
19



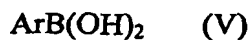
dans laquelle  $R_2$  est tel que défini dans la formule (I),  
et le tert-butylate de potassium pour obtenir un composé de formule (III) :



5      dans laquelle  $R_2$  est tel que défini précédemment,  
composé de formule (III) que l'on fait réagir avec du butyllithium et de l'iode, pour  
conduire au composé iodé de formule (IV) :

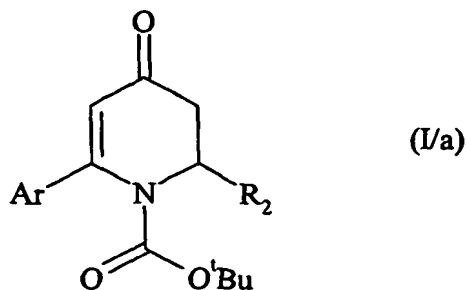


10      dans laquelle  $R_2$  est tel que défini précédemment,  
composé de formule (IV) que l'on fait réagir en présence de tetrakis  
(triphenylphosphine)palladium (0) avec un acide boronique de formule (V) :

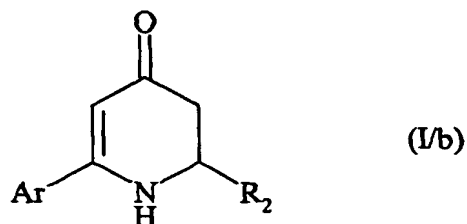


dans laquelle Ar est tel que défini dans la formule (I),  
pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :

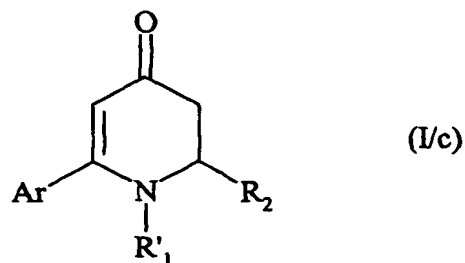
20



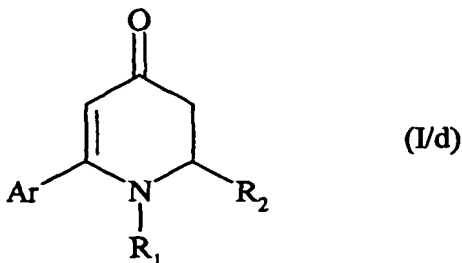
dans laquelle Ar et R<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (I/a) dont on déprotège éventuellement la fonction amine selon  
des techniques classiques de la synthèse organique pour conduire aux composés de  
formules (I/b), cas particuliers des composés de formules (I) :



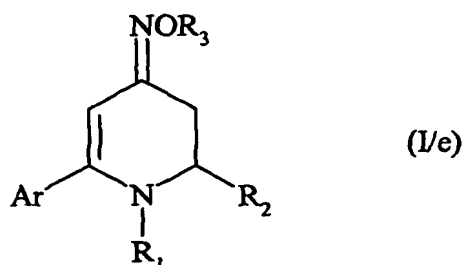
dans laquelle R<sub>2</sub> et Ar sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (I/b) que l'on fait éventuellement réagir avec un composé de  
formule R'<sub>1</sub>Y dans laquelle R'<sub>1</sub> représente un groupement arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou  
ramifié, alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, acyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,  
alkoxycarbonyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, arylalkoxycarbonyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou  
ramifié ou trifluoroacétyle et Y représente un groupe partant, pour conduire au  
composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle Ar, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment,  
les composés de formule (I/b) et (I/c) forment les composés de formule (I/d) :



dans laquelle Ar, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment,  
composés de formule (I/d) que l'on fait éventuellement réagir avec un composé de  
formule H<sub>2</sub>N-OR<sub>3</sub> dans laquelle R<sub>3</sub> est tel que défini dans la formule (I), pour conduire  
au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, sont tels que définis précédemment,

les composés de formules (I/a) à (I/e), constituent l'ensemble des composés de formule (I), que l'on purifie, le cas échéant, selon des techniques classiques de purification, dont on sépare, si on le souhaite, les isomères selon des techniques classiques de séparation, et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

9. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.

10. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 contenant comme principe actif au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, utiles en tant que facilitateur mnémocognitif.
- 5 11. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 contenant comme principe actif au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, utiles en tant qu'antalgique.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/FR 03/03276

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D409/04 A61K31/44 C07D211/86 C07D401/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 20 13 761 A (HOECHST AG) 7 October 1971 (1971-10-07) Revendication 3; formule (I) ---	1-4
X	EP 1 050 530 A (ADIR) 8 November 2000 (2000-11-08) Revendications 1-17; formules (I), (Ia), (Ib) et (II); ex. 1, 2, 10, 15, 16, 18, 23, 24, 26-30, 34-36, 38, 43-50 et plus part. 12 et 20 -----	1-10

☐

Further documents are listed in the continuation of box C.

☒

Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 March 2004

Date of mailing of the international search report

14/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kirsch, C



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/FR 03/03276

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2013761	A	07-10-1971	DE 2013761 A1	07-10-1971
EP 1050530	A	08-11-2000	FR 2793246 A1	10-11-2000
			AT 252558 T	15-11-2003
			AU 763685 B2	31-07-2003
			AU 3132400 A	09-11-2000
			BR 0002076 A	23-01-2001
			CA 2308783 A1	03-11-2000
			CN 1277194 A	20-12-2000
			DE 60006029 D1	27-11-2003
			DK 1050530 T3	01-03-2004
			EA 2620 B1	27-06-2002
			EP 1050530 A1	08-11-2000
			HU 0001727 A2	29-04-2002
			JP 3224376 B2	29-10-2001
			JP 2000351766 A	19-12-2000
			NO 20002315 A	06-11-2000
			NZ 504299 A	26-01-2001
			PL 339966 A1	06-11-2000
			SI 1050530 T1	29-02-2004
			US 6323222 B1	27-11-2001
			US 2002042413 A1	11-04-2002
			ZA 200002151 A	07-11-2000

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 03/03276

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 7 C07D409/04 A61K31/44 C07D211/86 C07D401/04

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	DE 20 13 761 A (HOECHST AG) 7 octobre 1971 (1971-10-07) Revendication 3; formule (I)	1-4
X	EP 1 050 530 A (ADIR) 8 novembre 2000 (2000-11-08) Revendications 1-17; formules (I), (Ia), (Ib) et (Ii); ex. 1, 2, 10, 15, 16, 18, 23, 24, 26-30, 34-36, 38, 43-50 et plus part. 12 et 20	1-10

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

16 mars 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

14/04/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5618 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax. (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Kirsch, C

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

RENSEIGNEMENTS RELATIFS AUX MEMBRES DE FAMILLES DE BREVETS

PCT/FR 03/03276

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE 2013761	A	07-10-1971	DE 2013761 A1	07-10-1971
EP 1050530	A	08-11-2000	FR 2793246 A1	10-11-2000
			AT 252558 T	15-11-2003
			AU 763685 B2	31-07-2003
			AU 3132400 A	09-11-2000
			BR 0002076 A	23-01-2001
			CA 2308783 A1	03-11-2000
			CN 1277194 A	20-12-2000
			DE 60006029 D1	27-11-2003
			DK 1050530 T3	01-03-2004
			EA 2620 B1	27-06-2002
			EP 1050530 A1	08-11-2000
			HU 0001727 A2	29-04-2002
			JP 3224376 B2	29-10-2001
			JP 2000351766 A	19-12-2000
			NO 20002315 A	06-11-2000
			NZ 504299 A	26-01-2001
			PL 339966 A1	06-11-2000
			SI 1050530 T1	29-02-2004
			US 6323222 B1	27-11-2001
			US 2002042413 A1	11-04-2002
			ZA 200002151 A	07-11-2000